

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Takahiro HORI et al.

Mail Stop PCT

Appl. No: : Not Yet Assigned

PCT Branch


I. A. Filed : December 12, 2003
(U.S. National Phase of PCT/JP03/15974)For : VIRUS REMOVAL BAG AND METHOD FOR REMOVING VIRUSES BY
USING THE SAME

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner for Patents
U.S. Patent and Trademark Office
Customer Service Window, Mail Stop PCT
Randolph Building
401 Dulany Street
Alexandria, VA 22314

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 and 365 based upon Japanese Application Nos. 2002-360241, filed December 12, 2002, 2003-312541, filed September 4, 2003 and 2003-322597, filed September 16, 2003. The International Bureau already should have sent a certified copies of the Japanese applications to the United States designated office. If the certified copies have not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,
Takahiro HORI et al.
Bruce H. Bernstein
Reg. No. 29,027Leslie J. Paperner
Reg. No. 33,329{TODAY's DATE}
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1950 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191

Rec'd PCT/PTO 10 JUN 2005 #2
PCT/JP 03/15974
09.1.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

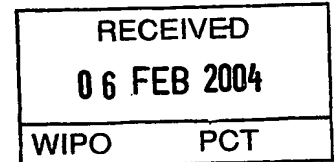
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年12月12日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-360241
[ST. 10/C]: [JP2002-360241]

出 願 人
Applicant(s): 旭化成株式会社

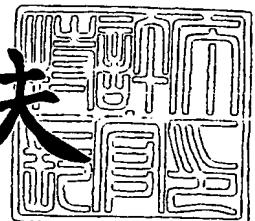


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月15日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3103737

【書類名】 特許願

【整理番号】 X1021104

【提出日】 平成14年12月12日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 35/14
A61M 1/02

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成株式会社内

【氏名】 堀 隆博

【特許出願人】

【識別番号】 000000033

【氏名又は名称】 旭化成株式会社

【代表者】 山本 一元

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 液処理バッグ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 濾過膜が少なくとも一部の面を構成する濾過バッグと、該濾過バッグを内部に有する回収バッグからなることを特徴とする液処理バッグ。

【請求項 2】 該濾過バッグが、その内部にスポンジ状構造体を有することを特徴とする請求項 1 の液処理バッグ。

【請求項 3】 濾過膜が、液中のウシ下痢症ウイルスに対する透過阻止性能を有する膜であることを特徴とする請求項 1、2 の液処理バッグ。

【請求項 4】 濾過膜が少なくとも一部の面を構成する濾過バッグの中に被処理液を導入し、次いで該濾過バッグを内部に有する回収バッグの外部から該濾過バッグに圧力を加えることによって、該濾過バッグ内の被処理液を該濾過バッグの少なくとも一部を構成する濾過膜から透過させ、該回収バッグ内に透過してきた透過被処理液を捕集することを特徴とする液処理バッグの使用方法。

【請求項 5】 該被処理液が、血漿であることを特徴とする請求項 4 の液処理バッグの使用方法。

【請求項 6】 請求項 1、2 又は 3 記載の液処理バッグが、少なくとも 1 つの血液バッグと無菌的に結合されていることを特徴とする血液処理システム。

【請求項 7】 請求項 6 記載の血液処理システムの血液バッグに献血血液を導入し、遠心分離を行い、血漿と血球に分離後、該血液バッグに無菌的に結合されている液処理バッグに該血漿を導入し、請求項 4 に記載される方法に従って、血漿の濾過を行うことを特徴とする血液処理システムの使用方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、液体を濾過する液処理バッグ、その使用方法及びそのシステムに関する。特に血漿中に存在しうるウイルスを濾過によって除去する液処理バッグに関する。

【0002】

【従来の技術】

献血によって供給された血液は、その後、血球成分と血漿成分に分離され、血球成分は主として輸血治療用に使用され、血漿成分は輸血治療用の他、血漿分画製剤として、アルブミンやグロブリンなどの各種有用蛋白質が医薬品として使用されている。献血血液によるウィルス感染が生じないように、献血された血液には十分なチェックがなされなければならない。特に、ウィルスは血漿中に存在するため、ウィルスのチェックが不十分であった場合、血漿を製剤として利用する場合、特に輸血用血漿において、感染の危険性が高まる。

【0 0 0 3】

献血血液に対するウィルス感染防止対策は、まず第1に、スクリーニングである。献血者の問診に始まるが、献血血液について、特に重篤な感染症を引き起こすウィルスについては、抗原・抗体反応による検査が行なわれる。B型肝炎、C型肝炎、エイズウィルスをはじめ数種類のウィルスについては、自動輸血検査装置に加え人間の手による用手検査が行われ、陽性反応が認められた血液は廃棄される。

【0 0 0 4】

以上のような感染症の検査の他、血液型や生化学検査などを経て、献血された血液は輸血治療用や各種分画製剤として使用される。

しかし、現状では、献血血液を介したウィルス感染の可能性を十分に排除できているわけではない。特に血漿成分の場合、血漿分画製剤は、各種精製工程を経て、最終的にはウィルス除去機能を有する濾過膜によって処理されているため感染の危険性はほぼ排除されているが、輸血用血漿の場合、何らかの形で感染症検査で検知できなかった場合、輸血による感染の危険性が残されている。

【0 0 0 5】

ウィルスは主たる構成要素であるRNAあるいはDNAの活発な変性により、絶えず自己変革を行っており、未知のウィルスの出現によって重篤な感染症が発生する危険性は常にある。現状のスクリーニングを主とするウィルス感染防止対策は、既知のウィルスに対しては一定の効果があるが、スクリーニングの対象となっていない未知のウィルスに対しては無力である。また、ウィルスに感染した

後、一定期間はウィンドウ期と呼ばれる抗原・抗体検査に反応しない期間がある。

【0006】

この期間に献血を行なった場合、スクリーニング検査は通過することになる。現在、ウイルスの核酸を増幅させて感度を高める検査方法（核酸増幅法）が、エイズウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルスに採用され、ウィンドウ期のウイルスに対して一定の検出能力を実現している。しかし、それによっても、たとえば、エイズウイルスは10日程度の検出不能なウィンドウ期が存在し、献血血液によるウイルス感染の可能性は残存している。

【0007】

ウイルスそのものを不活化する技術の開発も行われている。ソルベントディタージェント法と呼ばれる方法は、界面活性剤を含む溶液を血液と接触させることによって、ウイルスを包み込んでいるエンベロープと呼ばれる脂質を破壊し、ウイルスの活性を消失させるものである。また、ソラレン誘導体により、二重らせんになっているウイルスの遺伝子に橋かけを行い固定化することによって増殖機能を消滅させる方法も開発されている。

【0008】

これら各種不活化法も不完全である。たとえば、ソルベントディタージェント法の場合は、エンベロープを有しないウイルスには無効である。ソラレン誘導体の場合においても、単に血液を溶液と混合させるだけでは不活化は進行せず、紫外線等のエネルギー線を照射することになる。このことによってすべてのウイルスが反応するとは限らず、一定の割合でウイルスは残存する。また、不活化反応によって生じた残滓や、有用タンパクの変性が新たな疾病の原因となる可能性もある。不活化法による効果を大きくするため、溶液濃度を上げたりエネルギー線照射強度を上昇させたりすれば、有用成分の変性などによる副作用の確率が高くなる。

【0009】

血漿成分について、ウイルスの通過しない孔径を有するフィルターを透過させることによって、ウィンドウ期あるいは未知であることの如何とは無関係にウィ

ルスを濾別によって排除することができる。たとえば、特開昭62-67456号公報、特開昭63-88130号公報、特開平1-192386号公報の各公報には、中空繊維からなるフィルターを使用して血漿中のウィルスを除去するシステムが紹介されている。特開昭63-88130号公報には、通常の献血血液を血液バッグに導入し、引き続いて遠心分離を行って得られる血漿成分をウィルス除去フィルターに透過させる方法が開示されている。

【0010】

しかし、これらのフィルターを、血液バッグに採取した血液を遠心分離によって血球成分と血漿成分に分離する工程を含む既存の血液処理工程に導入してウィルスを除去するには、いくつかの点で不十分である。すなわち、中空繊維を充填したフィルターモジュールのケースはハードな部材となるため、血液バッグに結合した状態で遠心分離装置にかけると血液バッグそのものの破損の可能性がある。このような場合、遠心分離後に無菌的に血液バッグをフィルターモジュールに接続する必要があるが、一般の血液処理現場においてこのような接続操作を行なう無菌エリアを確保することは難しく、また、無菌エリアへの人の出入り等によって、無菌状態が保持できなかった場合、新たな感染症の原因となる可能性がある。

【0011】

さらに、献血によって供給された血液を遠心分離あるいは膜分離によって血球と血漿に分離した後、該血漿に対して、濾過操作を行う際、特にウィルスを阻止するような微細な孔径を透過させる場合、血漿中に存在する脂質による目詰まりの影響については、注意を要する。脂質成分が低濃度で、また単分散していれば、ウィルスの分離機能を有する濾過膜を透過することはある程度までは可能であり、限られた量の濾過には対応できる場合もある。しかし、献血によって供給された血漿の組成は個人による差が大きく、特に脂質成分については、高脂血症あるいはそれに近い人の場合、室温に冷却された血漿中に目視できるほど大きな脂質の塊が観測されることはしばしばである。それに対し、血漿中のウィルスを濾過によって除去するシステムを構築するためには、膜の物理構造制御やあるいは表面の化学構造設計など従来の濾過膜の構造設計でなされてきた発想だけでは不

可能である。

【0012】

現行の血液処理システムに適合する簡便な方法で、ウィンドウ期のウイルス、未知のウイルスまで含めて、血漿中のウイルスを除去するシステムは存在しないのが現状である。

これらの問題が解決されれば、血漿の濾過以外への応用展開も多々考えられる。わずかな大きさの差や親和性の差を認識し、優れた分離特性を有する濾過膜を製作し得ても、対象となる物質より遙かに大きな凝集体や夾雑物によって目詰まりが起こり、濾過膜の優れた分離特性を活かせていない場合は多く、たとえば、生体液中からの有用物質の回収、あるいは、懸濁物を含む反応溶液からの目的物の回収などにおいても、不要あるいは有害な懸濁物や混入物による濾過膜の目詰まりは大きな問題である。

【0013】

【特許文献1】

特開昭62-67456号公報

【特許文献2】

特開昭63-88130号公報

【特許文献3】

特開平1-192386号公報

【0014】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、簡便な操作により、未知のウイルス、及びウィンドウ期のウイルスまで含めて効果的に除去できる液処理バッグ、さらにはその使用方法を提供することを目的とする。

【0015】

【課題を解決するための手段】

上記課題を解決するため、本発明者は、鋭意研究の結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、下記の〔1〕から〔7〕に係わる。

〔1〕 濾過膜が少なくとも一部の面を構成する濾過バッグと、該濾過バッグを内部に有する回収バッグからなることを特徴とする液処理バッグ。

【0016】

〔2〕 該濾過バッグが、その内部にスポンジ状構造体を有することを特徴とする〔1〕の液処理バッグ。

〔3〕 濾過膜が、液中のウシ下痢症ウイルスに対する透過阻止性能を有する膜であることを特徴とする請求項〔1〕、〔2〕の液処理バッグ。

〔4〕 濾過膜が少なくとも一部の面を構成する濾過バッグの中に被処理液を導入し、次いで該濾過バッグを内部に有する回収バッグの外部から該濾過バッグに圧力を加えることによって、該濾過バッグ内の被処理液を該濾過バッグの少なくとも一部を構成する濾過膜から透過させ、該回収バッグ内に透過してきた透過被処理液を捕集することを特徴とする液処理バッグの使用方法。

【0017】

〔5〕 該被処理液が、血漿であることを特徴とする〔4〕の液処理バッグの使用方法。

〔6〕 請求項〔1〕、〔2〕又は〔3〕記載の液処理バッグが、少なくとも1つの血液バッグと無菌的に結合されていることを特徴とする血液処理システム。

〔7〕 〔6〕記載の血液処理システムの血液バッグに献血血液を導入し、遠心分離を行い、血漿と血球に分離後、該血液バッグに無菌的に結合されている液処理バッグに該血漿を導入し、〔4〕に記載される方法に従って、血漿の濾過を行うことを特徴とする血液処理システムの使用方法。

【0018】

以下に、詳細に本発明を説明する。

本発明の濾過膜とは、液中の微粒子に対する濾過性能を有する膜のことであり、従って、孔径がこれら対象とする微粒子より小さい膜のことである。膜材質は有機材料でも無機材料でもかまわないが、回収バッグ外部からの加圧によって容易に圧縮される材料としては、硬質の無機材料より、軟質の有機材料からなる濾過膜であることが好ましい。また、平均孔径は用途に応じて設定されるが、本発

明の液処理バッグは目詰まりが問題となる用途において効果的であることから、平均孔径 $1\ \mu\text{m}$ 以下の濾過膜が好適である。

【0019】

平均孔径は、通常の高孔性の平膜の場合、ハーフドライ法によって測定する。ハーフドライ法とは、ASTM F316-86 及び E128-61 に準拠して測定する平均孔径の評価方法である。

液中の微粒子とは、液中に溶解しない状態で存在する物質全てを指す。有機系の種々の微細物質の他、種々の細菌、さらには無機系のたとえば金属微粉なども含むが、特に、血漿中のウイルスを除去する濾過膜において対象となるのはウイルスそのものである。濾過の目的によって、孔径分布の精度やピンホールに対する許容性は異なるが、血漿中のウイルスを除去する場合は、通常は存在しないと想定されるウイルスがもし存在した場合、それを効果的に除去することが要求されるため、高い精度が求められる。たとえば、ウシ下痢症ウイルスに対する対数除去率が2以上、好ましくは3以上、さらに好ましくは4以上といった精度が要求される。

【0020】

ウシ下痢症ウイルスは、 $40\sim 50\text{ nm}$ の大きさを有するウイルスであり、ウシ下痢症ウイルスに対する透過阻止性能を有する濾過膜であれば、B型肝炎ウイルスやエイズウイルスなどの重篤な感染症を起こしうるウイルスについて、ウィンドウ期のウイルスも含めて阻止することができる。また、未知のウイルスに対しても、高い確率で除去することが可能であり、ウシ下痢症ウイルスに対する除去特性は、重篤な感染症を引き起こすウイルスを濾過する膜に要求される特性として、一つの指標となりうる。

【0021】

ウイルスはカプシドと呼ばれる硬質の蛋白で覆われているもの、エンベロープと呼ばれる脂質を外部に有するものなど、形態、形状は様々である。ここでいうウイルスの大きさが $40\sim 50\text{ nm}$ とは、少なくとも平均孔径が 40 nm 以下の濾過膜を採用することにより、有効な透過阻止性能が得られることを示す。

なお、ウイルス透過阻止性能については、さらに高性能が好ましいことはいふ

までもない。すなわち、パルボウイルスやポリオウイルスのように、直径30 nm以下の小型ウイルスに対して透過阻止性能を有する膜は好適に採用することができる。

【0022】

ウシ下痢症ウイルスの対数除去率は以下のようにして求めた。D-MEM及び5%馬血清からなる溶液にウシ下痢症ウイルスを添加した溶液を評価に用いた。該溶液を濾過膜に透過させ、ウシ下痢症ウイルスの対数除去率を求めた。ウシ下痢症ウイルスの宿主はMDBK細胞を用いた。TCID₅₀法により、対数除去率を算出した。

本発明による液処理バッグの例を図1に、その内部の濾過バッグの断面図を図2及び図3に示す。図からも分かるように液処理バッグは、概略的には濾過バッグと回収バッグと付属品から構成されている。図1については、濾過バッグの上面図、縦断面図、横断面図をそれぞれ示す。濾過膜が少なくとも一部の面を構成する濾過バッグ1とは、濾過バッグ1を形成する材料面の少なくとも一部が濾過膜であることをいうものである。図1は、濾過膜そのものによって袋状の濾過バッグ1を形成した場合であり、濾過バッグを形成する材料面すべてが濾過膜である。

【0023】

該濾過膜は、ウイルス除去機能を有する緻密層とプレフィルター機能を有する粗大層が積層された構造であることが好ましい。粗大層はウイルス除去機能を有する緻密層のプレフィルターとして、目視できないレベルの夾雑物や蛋白あるいは脂質の凝集体のような目詰まり物質を除去することを目的とする層であり、濾過バッグの構成において、緻密層の内側に位置し、透過性を安定に維持するために好ましく採用される。

【0024】

また、該濾過膜は、血漿と接する細孔内表面が親水性であって、非特異的な蛋白の吸着が起こらない表面組成であることが好ましい。

濾過膜の占める面積は濾過バッグ1全体の面積の20%以上が好ましく、さらに好ましくは40%以上である。強度特性の優れた濾過膜を採用することにより、濾過膜そのものによって袋状の濾過バッグを形成することができる。その場合

、袋外周に枠などを取り付けたとしても、80%以上の濾過膜の占有面積を得ることができ、最も好ましい。

【0025】

濾過バッグの作成方法としては、型枠を使用せず、濾過膜を形成する材料の外周部を直接ヒートシールによって接着させる方法、あるいは何らかの型枠にヒートシールによって外周部を接着させる方法、あるいは接着に接着剤を使用する方法など、いくつか考えられる。血漿処理用の液処理バッグとして遠心分離機にかけることを想定した場合、接着部が硬い構造とならない方法が好ましい。たとえば、外周部はヒートシールによって接着し、型枠を採用する場合は、該型枠は軟質の材料を選択することが好ましい。ここでいう軟質の材料とは、手の力で容易に曲げることができる程度の柔軟性を有する材料のことである。

【0026】

濾過バッグ1を、非透過性のフィルムによって作成し、濾過バッグの一部を窓のように開放し、その部分に濾過膜を接着しても良い。接着方法は接着剤による方法、ヒートシールによる方法等、採用可能であるが、血漿を処理する目的で、遠心分離機にかける場合は、上記のように軟性を保持する形が好ましい。

該濾過バッグ1は、回収バッグ2内に収納されており、少なくとも1本のチューブ3を通じて回収バッグ外部とつながっている。チューブ3の外周部と回収バッグ2とは密着しており、回収バッグ2内部は、外気とは遮断されているが、濾過バッグ1は回収バッグ2内部に収納されており、必ずしも回収バッグと接着されている必要はない。また、チューブ3が2本以上あると、1本を通じて被処理液を濾過バッグ内部に注入し、他の1本によって濾過バッグ内部の空気を抜くことができる。

【0027】

濾過バッグ内部にスポンジ状構造体を充填した場合、被処理液注入前の状態で、濾過バッグ内部にはスポンジ状構造体内部などに多くの空間部分が存在する。従って被処理液注入に伴って該空間部分の空気を抜くチューブがあることが好ましい。回収バッグはチューブ4を通じて外部に接続可能となっている。チューブ3内部は回収バッグ2内部とは隔絶されており、チューブ3内部を通過する被処

理液は濾過膜を透過しなければ回収バッグ 2 の内部に流入することができない。

【0028】

回収バッグ 2 は、濾過バッグ内部の被処理液が該濾過膜を透過した後、一時的に貯留されるバッグのことである。血漿処理用の液処理バッグとして遠心分離機にかけることを想定した場合、軟質の材料によって成型されたものであることが好ましい。

濾過バッグ 1 の容量は、目的に応じて設定されるが、血漿を処理する目的ならば、少なくとも 1 人分の献血血液中の血漿成分が十分充填される容量があることが好ましい。好ましくは 200 mL 以上、さらに好ましくは 300 mL 以上である。但し、400 mL を超えると既存の遠心分離機への装着が簡便でなくなるため好ましくない。また、濾過バッグ 1 内に血漿が導入された状態で、濾過バッグ 1 外部であって、回収バッグ 2 の内部に 1 人分の献血血液中の血漿成分に匹敵する空間的な余裕があることが好ましい。したがって、濾過バッグ 1 の容量に対し、回収バッグ 2 の容量は 200 mL 以上大きいことが好ましい。

【0029】

なお、液処理バッグを既存の遠心分離機に装着するためには、400 mL 以上の容量を有する液処理バッグは折り曲げるといった対応が必要となる可能性がある。その場合、液処理バッグの中心付近で好適に折り曲げることができるように、折り曲げ部分の材質を加工するといったことが好ましい。

図 2 には、濾過バッグ 1 内部に、スポンジ状構造体 5 を充填した場合を示している。スポンジ状構造体は、血漿を濾過する場合、血漿中の脂質成分を効果的に捕捉し、透過阻止性能を有する膜の透過性を維持することを目的として充填されるものである。従って、スポンジ状構造体は吸水性に優れることが好ましい。また、外部からの加圧によって容易に圧縮され、スポンジ状構造体内部に注入された液が効果的に濾過膜を透過することが必要である。さらに、外部からの圧迫が解放されると直ちに復帰する特性を有するものが好ましい。

【0030】

また、血漿の処理に使用される場合は、蒸気滅菌によって顕著な機能低下がないことが必要である。顕著な機能低下とは、熱分解による溶出物の生成や顕著な

強度劣化、寸法変化を指す。蒸気滅菌は、通常の医療用器具に採用されている滅菌法に相当し、たとえば、蒸気存在する条件で121℃20分の処理を行う方法である。ウレタン発泡体あるいはメラミンの発泡体は親水性を有し、以上のような特性を好適に実現しうる材料である。

【0031】

スポンジ状構造体の容積を大きくすることによって、血漿中の脂質分やその他、液中の目詰まり物質の捕捉容量を増大させることができる。濾過バッグ内部の空間の50%以上を占めることが好ましく、さらに好ましくは70%以上、最も好ましくは、80%以上90%以下である。隙間なく充填すると、濾過バッグ圧縮の際の寸法的な余裕がなくなるため、濾過膜破損の原因となりやすい。

また、図2に示すようにスポンジ状構造体5を濾過バッグ1内面に接着させることによって、被処理液は濾過膜に達する前に確実にスポンジ状構造体5を透過することになり、濾過膜の目詰まりを防ぐ上で効果的である。その場合、スポンジ状構造体内部に一定の空間6を設けておくと、被処理液の濾過バッグ内への注入の際、効率的に行うことができて好ましい。

【0032】

スポンジ状構造体の孔の内表面に一定の機能を付与することによって、液処理バッグに付加価値をもたせることができる。たとえば、アミン系の官能基を導入したり、あるいはその他の方法によって、白血球吸着機能を付与することが可能であり、また、その他、体外循環用を使用する場合、エンドトキシンの吸着除去機能を持たせることによって、医療効果の高い液処理バッグを得ることができる。

【0033】

また、濾過膜の内側に、同様に特定の機能を有する機能膜を設置することによっても同様の目的を果たすことができる。該機能膜としては表面改質を行った不織布などが想定される。該機能膜の周辺を濾過バッグ内面に接着させる方法、該機能膜を袋状に成型し、機能膜バッグとして濾過バッグ内部に収納する方法などが考えられる。

図3は、濾過バッグ1外部にスペーサー7を設けた例である。これによって、

濾過膜を透過して出てくる透過液の通路を確保することができる。スペーサーは、濾過バッグ 1 に密着している必要はない。メッシュによって作成した袋 8 の外部にスペーサーを接着し、該袋 7 を濾過バッグ 1 にかぶせ、スペーサーとして機能させることができる。特に、メッシュで作成した袋であれば補強材として濾過膜を保護するばかりでなく、スペーサーを介して圧縮したときに、圧縮力を濾過膜全体に分散させ濾過バッグ 1 を均一に圧縮させることが容易になり、好ましい。スペーサーの高さは、透過液が通る流路が確保されればよい。好ましくは 1 m m 以上、さらに好ましくは 3 m m 以上、3 c m 以下である。スペーサーが大きすぎると、スペーサーによる濾過膜破損の可能性が生じる。

【0 0 3 4】

さらに、図 4 に示したのは、スペーサー 7 を回収バッグの内壁に接着させたものである。濾過バッグはメッシュによる袋 8 に覆われている。

ここで使用する濾過バッグ 1 を形成する非透過性フィルム、あるいはスペーサー、メッシュは蒸気滅菌に耐性を有する素材であれば採用できる。ポリオレフィンやポリフッ化ビニリデンなどが良く更に融点 1 4 0 ℃ 以上の樹脂が好適に採用される。

【0 0 3 5】

液処理バッグの使用方法的例を図 5, 6 に示す。いずれもまず、チューブ 3 を通じて、被処理液を回収バッグ内の濾過バッグ 1 に注入し、チューブを閉じる。引き続いて、回収バッグ外部から圧力を加え、濾過バッグ 1 内部の被処理液を濾過膜に透過させて回収バッグ内部に染み出させる。図 5 は、図 1 仕様の液処理バッグに対してロール 9 によって搾り出す方法で濾過する方法の例、図 6 は図 3 と同様にスペーサーを設置し、かつ濾過バッグ内部にスポンジ状構造体を充填した液処理バッグに対して板 1 0 を押し付けることによって濾過する方法の例を示している。濾過膜を有効に利用するためには、図 6 の方法が好ましい。

【0 0 3 6】

図 7 ~ 1 1 は、さらに、液処理バッグを少なくとも 1 つの血液バッグと無菌的に結合させることによって、既存の血液バッグによる血液処理システムに適用した例である。

無菌的に結合するとは、結合後に蒸気滅菌等の滅菌処理を行い、以後、液処理バッグ内部、血液バッグ内部、さらにチューブ内を含めて外気と遮断された状態を維持していることを示す。

【0037】

図7は、濾過バッグに採血用血液バッグ11及び生理的溶液入りバッグ12、さらに新鮮凍結血漿を保存するための血液バッグ13を結合させた図である。採血用血液バッグに血液を採取し、遠心分離によって血球成分と血漿成分を分離し、たとえば、図12に示すような分離スタンドによって、血漿成分を液処理バッグ内の濾過バッグ1に移送する。図5あるいは図6に示した方法で回収バッグ外部から加圧し、濾過バッグ1に注入した血漿を回収バッグ2内に透過させる。引き続き、生理的溶液入りバッグ11より生理的溶液を濾過バッグ1内に注入し、再び、同様な操作で濾過膜による濾過操作を行なうことにより濾過バッグ1内に残留する有用成分のロスを低減させることができる。

【0038】

また、回収バッグ2中に濾過膜透過後の血漿が集められた後、チューブ4を開放することによって、該血漿を血液バッグ13に移すことができる。また、回収バッグの外部から袋1に圧力を加えることによって、血漿を濾過する際に、血液バッグ13につながるチューブ4を開き、濾過後の血漿が、回収バッグ内に滞留することなく、血液バッグ13に直接流入するようにすることができる。こうすることによって、回収バッグ2の内部であって濾過バッグ1の外部の容量を小さくすることができる。また、濾過膜を一度透過した血漿が再び袋内部に逆流することを好適に防ぐことができる。

【0039】

図8に示したのは、濾過バッグ1内部にスポンジ状構造体が充填されている場合である。チューブ3Aは採血用血液バッグに、チューブ3Bは生理的溶液バッグにそれぞれ結合されており、さらに、チューブ3Cが空気抜きバッグ14に連結されている。図7に示したのと同様に採血用血液バッグに血液を採取し、遠心分離によって血球成分と血漿成分を分離した後、血漿成分を液処理バッグ内の濾過バッグ1に移送するが、その際、濾過バッグ内の空気を空気抜きバッグ14に

逃がすことによって効率的に血漿を濾過バッグ内に注入することができる。以下の操作は図 7 の場合と同様である。

【0040】

図 9 は、さらに、赤血球保存液入りバッグ 15 を結合させた例である。上記の血漿成分の濾過操作と同様な操作を行うと、採血用血液バッグ 11 内に血球成分が残ることになる。しかる後に、赤血球保存液を 15 より 11 に注入することによって血球成分の保存バッグ 11 を得ることができる。

図 10 はさらには白血球除去フィルターによるシステムを導入した例である。まず、採血用血液バッグ 11 に献血血液を導入し、引き続いて、自然落下により、採血用血液バッグ 11 より白血球除去フィルター 16 を透過した血液が遠心分離用血液バッグ 17 に導入される。バイパス 18 は、白血球除去フィルター 16 に残存する血液を空気によって押し出すためのチューブである。遠心分離用血液バッグ 17 に導入された献血血液は遠心分離された後、該遠心分離用血液バッグ 17 に無菌的に連結されている液処理バッグ内の濾過バッグ 1 に血漿を導入し、さらに液処理バッグの使用方法に従って、血漿の濾過を行うことができる。

【0041】

図 11 は、白血球除去フィルター 16 に残存する血液を押し出すため生理的溶液を充填したバッグ 19 を結合させている。

本発明による液処理バッグは、成分献血用の装置に装着する形式にすることもできる。成分献血装置より得られる血漿成分を本発明の濾過バッグ内に導入し、上記の使用方法に従って、血漿の濾過を行なうことができる。

【0042】

【発明の実施の形態】

以下に本発明の実施例を示す。

【0043】

【実施例 1】

まず、血漿用の濾過膜の合成を行なった。

ポリフッ化ビニリデン樹脂（SOLVAY 社製、SOLEF 1012、結晶融点 173℃）40 wt %、フタル酸ジシクロヘキシル（大阪有機工業（株）製 工

業品) 60wt%からなる組成物をプラストミル(東洋精機社製 ラボプラストミルC型)を用いて200℃で熔融混合し、30℃以下まで冷却して樹脂のバルクを得た。続いて、200℃、10MPaで加熱プレスした後、やはり10MPaの圧力により冷却プレスし、引き続いてイソプロピルアルコール(和光純薬(株)製、試薬特級)でフタル酸ジシクロヘキシルを抽出除去し、微多孔膜Aを得た。

【0044】

同様な操作で、ポリフッ化ビニリデン樹脂25重量%、フタル酸ジエチルヘキシル75重量%からなる組成物をプラストミルを用いて200℃で熔融混合し、30℃以下まで冷却して樹脂のバルクを得、やはり上記と同様な方法で、加熱プレス、冷却プレス、抽出工程を経て、微多孔膜Bを得た。

微多孔膜AとBを重ね合わせ、周辺部をヒートシールによって接着することによって、積層微多孔膜を得た。

【0045】

さらに、引き続いて、この積層微多孔膜に対し、グラフト法による親水化処理を行った。微多孔膜に対し、窒素雰囲気下、Co60よりの γ 線を100kGy照射し、該照射微多孔膜を、ヒドロキシエチルメタクリレート(和光純薬(株)製 試薬1級)10wt%及びポリエチレングリコールジアクリレート(Aldrich社製)1wt%となるように、1-ブタノールに溶解させた反応液に浸漬した。40℃、2時間反応の後、該膜を該反応液中から取り出し、エタノールによる洗浄及び乾燥を行なった。さらに、オートクレーブにより、121℃の熱水浸漬を20分行って目的の膜を得た。

【0046】

以上のようにして得られた濾過膜に対し、ウシ下痢症ウィルスの透過阻止性能を評価したところ対数除去率は3.1であった。

上記濾過膜をヒートシールによって加工して各辺10cmの袋状にして濾過バッグを成型し、回収バッグ内に収納した。濾過バッグは微多孔膜Bが内側になるように成形した。濾過バッグからはチューブを回収バッグ外部に出し、そのうち1本を生理的溶液を充填した血液バッグに結合させ、他の1本を採血用の血液バ

ツグに結合させた。生理的溶液としては生理食塩水を充填した。以上の血液バッグシステムは図7に相当する。これに対し、蒸気滅菌処理を行なった後、以下の実験に用いた。

【0047】

供給者からの血液を採血用血液バッグ11に導入し、遠心分離によって血漿成分と血球成分を分離し、分離スタンド20によって血漿成分を濾過バッグ1に導入した。採血用血液バッグ11は、連結チューブの2箇所をヒートシールして、その間を切断することによって、無菌的に切り離し、引き続いて、図5に示した方法によって、濾過バッグ1をロールによって圧縮した。濾過バッグ内部の血漿成分は、濾過膜を透過し、回収バッグ2内に回収された。さらに、生理食塩水をバッグ12より袋1内に導入し、再び、圧縮操作を行なった。残存血漿を含む生理食塩水は1回目の圧縮操作と同様に濾過膜を透過し、回収バッグ2内部に回収された。引き続いて回収バッグ2内の濾過血漿を血液バッグ13に導入し、チューブ4をヒートシールして無菌的に液処理バッグと切り離した。

【0048】

濾過膜による濾過操作前後の血漿成分中のアルブミン及びγ-グロブリン濃度の変化を調べた。いずれも、生理食塩水による希釈操作を行い、紫外線分光光度法によって測定した。回収率はそれぞれ92%、80%であった。

また、濾過膜を洗浄後、内部に空気を導入し、漏れ検査を行なった。漏れはなく、ピンホール等の欠陥がないことがわかった。

【0049】

【実施例2】

実施例1と同様な手法で血漿用の濾過膜の合成を行なった。実施例1と同様に積層濾過膜を合成した。

ウシ下痢症ウイルスの透過阻止性能を評価したところ対数除去率は3.3であった。

上記濾過膜をヒートシールによって加工して各辺12cmの袋状にした。メラミン発泡体からなるスポンジ状構造体（アライ化成製メラミンフォーム）を厚さ1cm、1辺8cmの板状にして、該板を2枚重ねて濾過バッグ内部に充填した。

以上のようにして、濾過バッグを成形した。引き続いて、該濾過バッグを、スペーサを接着したポリプロピレン製のメッシュの袋で覆った。スペーサはポリプロピレン製で幅 2 mm、高さ 6 mm のものを使用し、メッシュに対し、熱融着によって固定した。以上のようにして得られた濾過バッグを回収バッグ内に装着した。図 8 に示す濾過システムを得た。蒸気滅菌処理を行なった後、以下の実験に用いた。

【0050】

供給者からの血液を採血用血液バッグに 200 mL 採取した。引き続いて市販の豚肉のラードを 40℃ で溶融し、10 mL とって血液バッグ中の血漿内に注入した。遠心分離によって血漿成分と血球成分を分離したところ、血漿中にラードの数ミリ以上の油滴が観察された。分離スタンド 20 を使用して、血漿成分 100 mL を濾過バッグ内に注入した。このとき、血漿成分が濾過バッグ内のスポンジ状構造体の 2 枚の板の間に流れ込むように注入した。また、濾過バッグと空気抜きバッグとを連結するチューブを開き、濾過バッグ内の空気が空気抜きバッグ内に逃げるようにした。

【0051】

血漿を濾過バッグ内に注入後、採血用血液バッグ及び空気抜きバッグにそれぞれ連結されているチューブを閉じて、図 6 に示した方法に従って回収バッグ外部から加圧した。濾過バッグ内部の血漿が濾過膜を透過して回収バッグ内部に回収された。圧力は 1 kg/cm^2 定圧とした。濾過バッグ内部の血漿成分は、約 10 分で濾過バッグ内の血漿のほぼ全量が濾過膜を透過し、回収バッグ内に回収された。圧力を開放した後、さらに、生理食塩水を生理的溶液入りバッグより濾過バッグ内に導入し、再び、加圧操作を行なった。やはり濾過バッグ内の空気が空気抜きバッグに逃げるようにした。残存血漿を含む生理食塩水は 1 回目の加圧操作と同様に濾過膜を透過し、回収バッグ内部に回収された。

【0052】

濾過膜による濾過操作前後の血漿成分中のアルブミン及び γ -グロブリン濃度の変化を調べた。いずれも、生理食塩水による希釈操作を行い、紫外線分光光度法によって測定した。回収率はそれぞれ 88%、81% であった。

また、濾過膜を洗浄後、内部に空気を導入し、漏れ検査を行なった。漏れはなく、ピンホール等の欠陥がないことがわかった。

【0053】

【発明の効果】

濾過操作によって、血漿中に存在する可能性のあるウィンドウ期のウィルス、未知のウィルスまで含めて除去できるシステムで、しかも従来どおりの血液処理工程の中で簡便に処理が行なえることを可能にしたものであり、産業上大いに有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明の液処理バッグの一例を示す図である。(a) 上面図、(b) A, A' の縦断面図、(c) B, B' の横断面図である。

【図2】

本発明の液処理バッグ内部に充填される濾過バッグ1の一例を示す図である。(a) 濾過バッグ1の縦断面図、(b) A, A' の横断面図である。

【図3】

本発明の液処理バッグ内部に充填される濾過バッグ1の一例を示す図である。(a) 濾過バッグ1の縦断面図、(b) A, A' の横断面図である。

【図4】

本発明の液処理バッグの一例を示す図である。(a) 液処理バッグの縦断面図、(b) A, A' の横断面図である。

【図5】

液処理バッグの濾過方法の一例を示す説明図である。

【図6】

液処理バッグの濾過方法の一例を示す説明図である。

【図7】

本発明の液処理バッグの血液処理システムへの導入例を示すシステム説明図である。

【図8】

本発明の液処理バッグの血液処理システムへの導入例を示すシステム説明図である。

【図 9】

本発明の液処理バッグの血液処理システムへの導入例を示すシステム説明図である。

【図 10】

本発明の液処理バッグの血液処理システムへの導入例を示すシステム説明図である。

【図 11】

本発明の液処理バッグの血液処理システムへの導入例を示すシステム説明図である。

【図 12】

血液分離スタンドを示す説明図である。

【符号の説明】

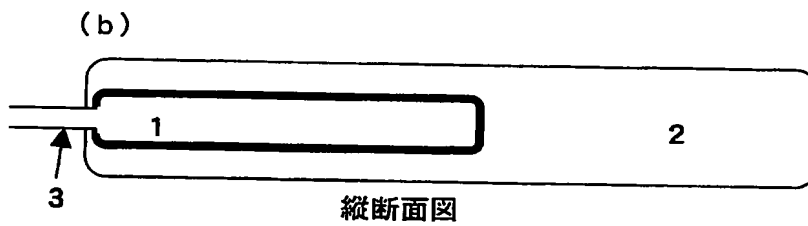
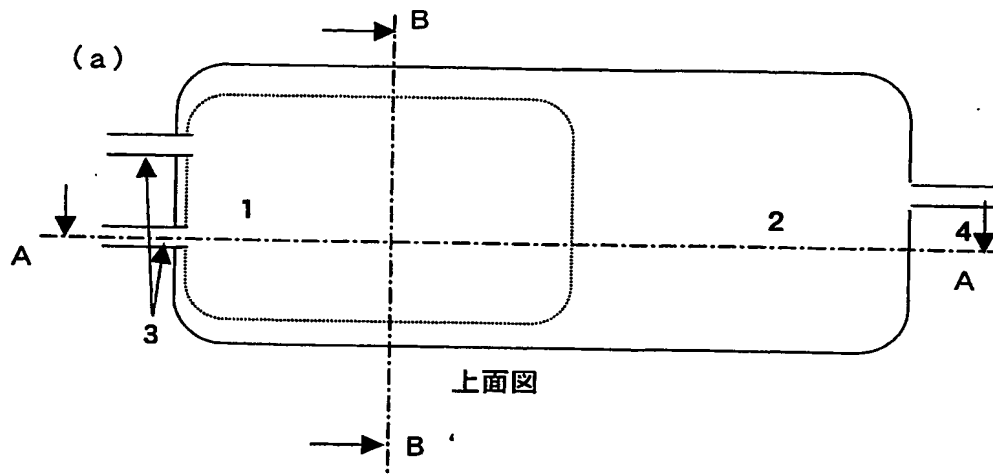
1. 濾過バッグ。
2. 回収バッグ。
3. 連結チューブ。
4. 連結チューブ。
5. スポンジ状構造体。
6. スポンジ状構造体内部の空間。
7. スペーサー。
8. メッシュ。
9. ロール状圧縮機。
10. 板状圧縮機。
11. 採血用血液バッグ。
12. 生理的溶液入り血液バッグ。
13. 血液バッグ。
14. 空気抜きバッグ。
15. 赤血球保存液入り血液バッグ。

- 1 6 . 白血球除去フィルター。
- 1 7 . 遠心分離用血液バッグ。
- 1 8 . バイパスチューブ。
- 1 9 . 生理的溶液入り血液バッグ。
- 2 0 . 分離スタンド。
- 2 1 . 遠心分離後の血漿成分。
- 2 2 . 遠心分離後の血球成分。

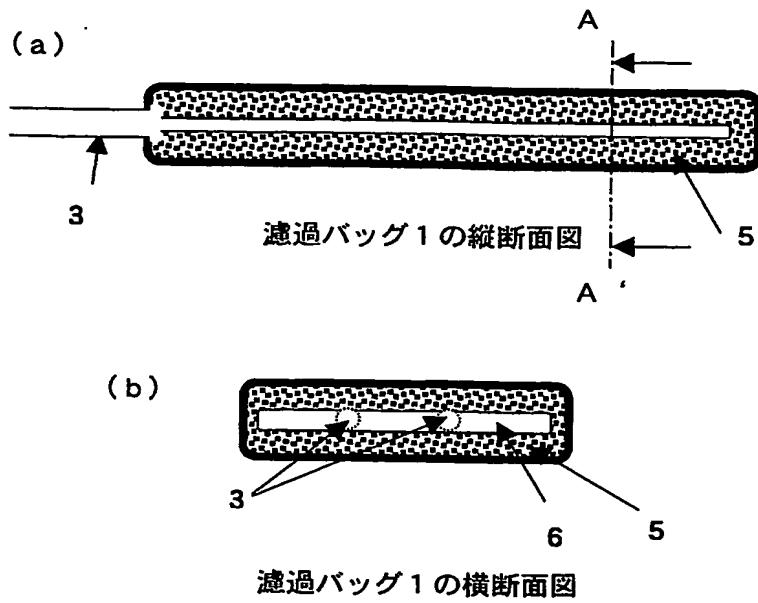
【書類名】

図面

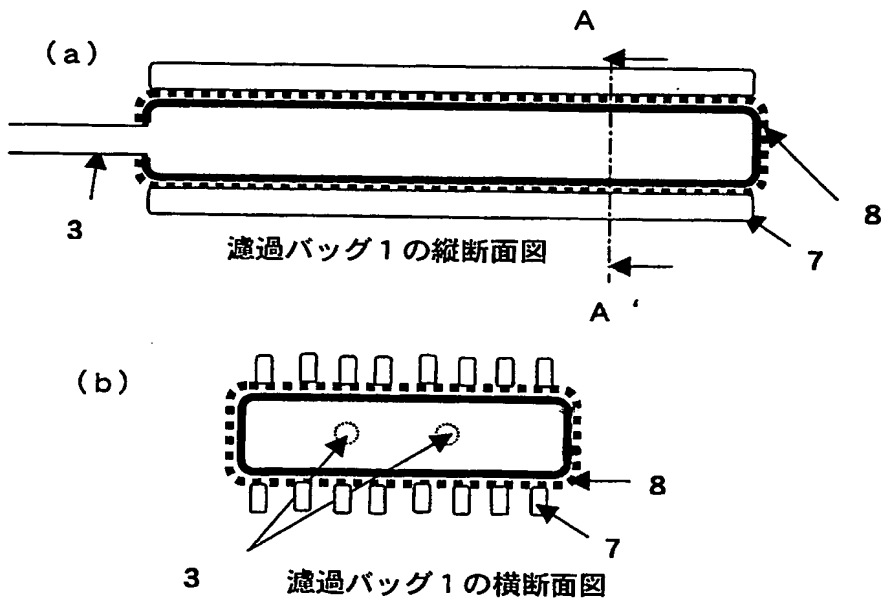
【図 1】



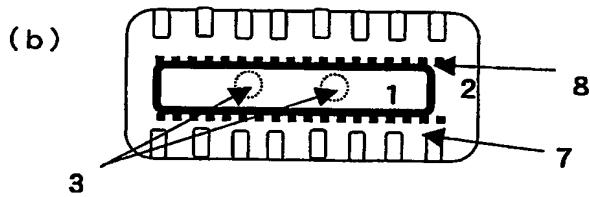
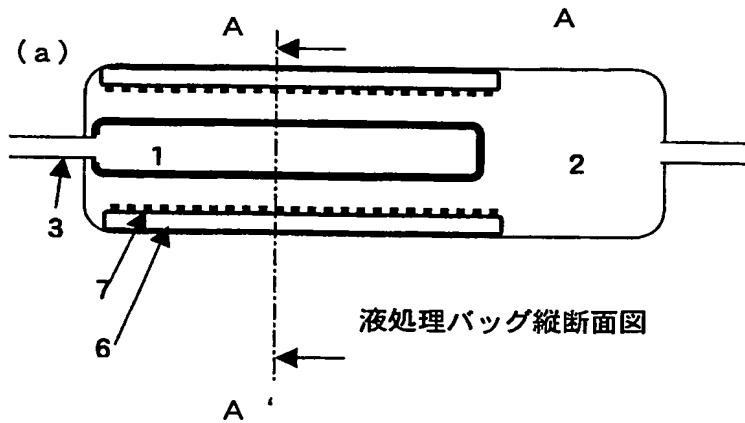
【図 2】



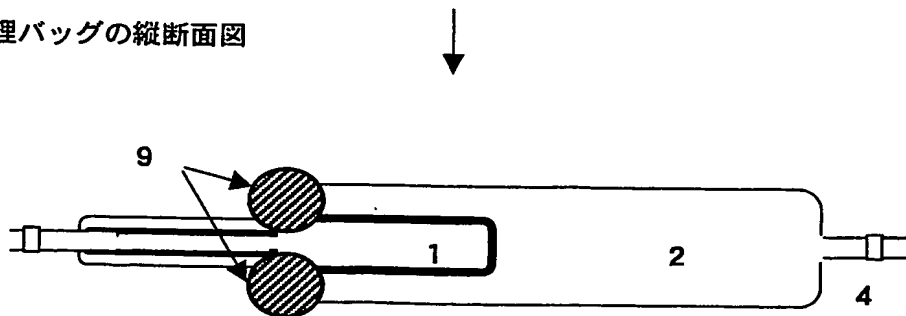
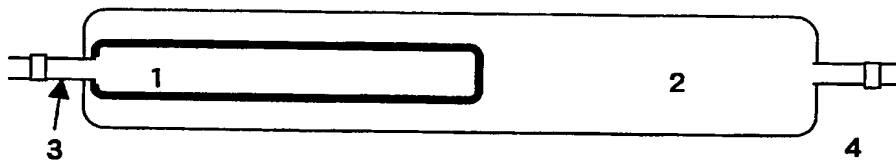
【図 3】



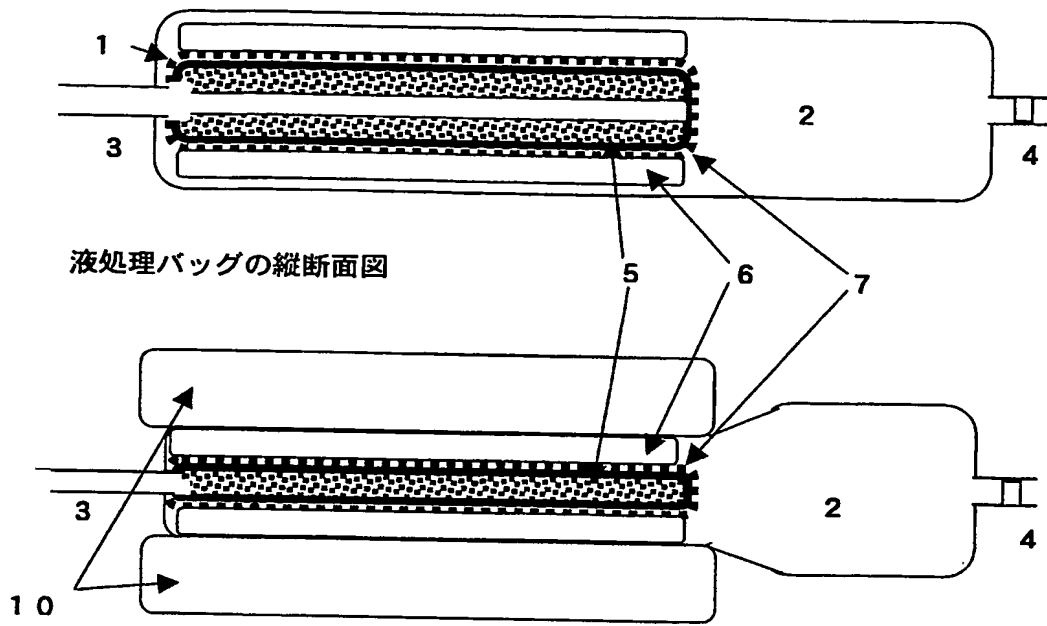
【図 4】



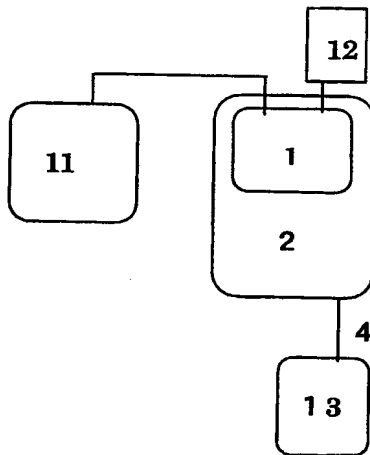
【図 5】



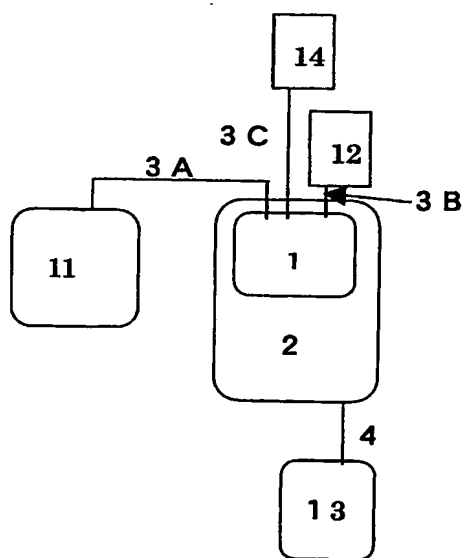
【図 6】



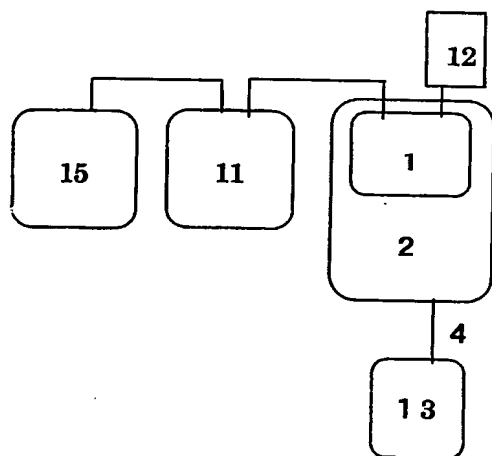
【図 7】



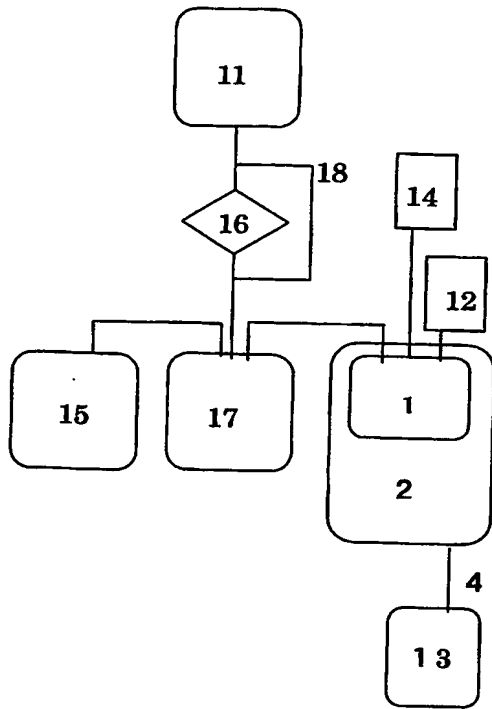
【図 8】



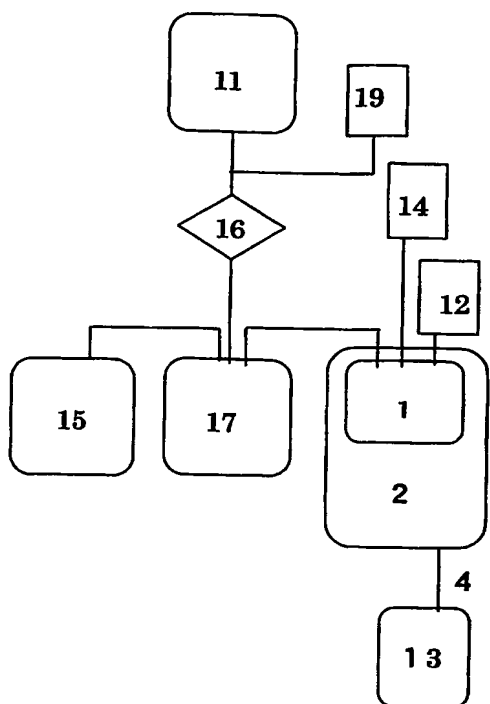
【図 9】



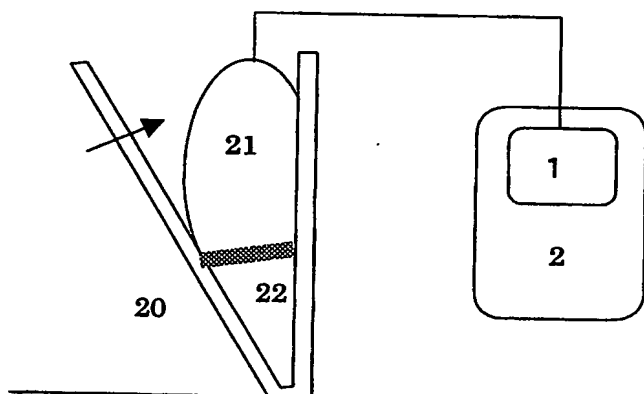
【図 10】



【図 11】



【図 12】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明は、簡便な操作により、未知のウィルス、及びウィンドウ期のウィルスまで含めて効果的に除去できる血液バック及び血液処理システム、さらにはその使用方法を提供することを目的とする。

【解決手段】 濾過膜が少くなくとも一部の面を構成する濾過バッグを内部に有することを特徴とする液処理バッグ、該バックを用いた血液処理システムおよびその使用方法。

【選択図】 選択図なし。

特願 2002-360241

出願人履歴情報

識別番号

[000000033]

1. 変更年月日

2001年 1月 4日

[変更理由]

名称変更

住 所

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

氏 名

旭化成株式会社